

**4.2002**10. vuosikerta  
10 årgången  
10th Annual volume**Pääkirjoitus**Liisa Kaartinen ..... **3** Eläinlääke: turvallinen ja tehokas hoidettavalle eläimelle – turvallinen myös ihmisille ja ympäristölleMarkus Färkkilä ..... **4** MS-taudin hoidon linjat**Uutta lääkkeitä**Markku Toivonen ..... **7** Memantiinihydrokloridi**8** Bosentaani**Haittavaikutuksista****9** Laihdutuslääke sibutramiinin hyöty-haittasuhde positiivinen**9** Eprex-hoito suositellaan annettavaksi suonensisäisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille**Lääkkeen käyttö**Ulla Närhi ..... **10** Interferonibeetavalmisteiden kulutus**10** Suomen Lääketilasto 2001 ilmestynyt**11** Kortikosteroidien käyttö nenän tukkoisuuden lievityksessä lisääntynyt**Rohdosvalmisteista**Anna-Liisa Enkovaara ..... **13** Hopeavesi**14** Haitallisia rohdoksia**16** Varoittavia esimerkkejä rohdostuotteista**Terveystieteiden laitteista ja tarvikkeista**Petri Pommelin ..... **17** Ylipainehengityshoitolaitteen riskien arviointia**19** Uusia laatuohjeita tullut voimaan

Lehden artikkelien otsikot löytyvät aiheittain ryhmiteltyinä Lääkelaitoksen kotisivulta [www.nam.fi](http://www.nam.fi) tai [www.laake-laitos.fi](http://www.laake-laitos.fi) kohdassa Julkaisut ja lomakkeet – TABU. Hakemistossa ovat mukana artikkeliaiheet ensimmäisestä numerosta (1.93) lähtien. Vuodesta 2000 lähtien lehdet ovat kotisivuilla pdf-muodossa.



**Liisa Kaartinen**

ELÄINLÄÄKÄRI, DOSENTTI  
Farmakologinen osasto  
Lääkelaitos

# Eläinlääke: turvallinen ja tehokas hoidettavalle eläimelle – turvallinen myös ihmisille ja ympäristölle

Suomen pienet eläinlääkemarkkinat tarjoavat haasteita sekä viranomaisille että eläinlääketeollisuudelle. Eläinlääketeollisuus on liiketaloutta. Kannattamattomia valmisteita ei haluta pitää kaupan. Toisaalta eläinlääkäreillä olisi oltava käytössään tarvittavat lääkkeet. Seuraeläinten omistajat ovat valmiita maksamaan lemmikkiensä hoidosta yhä enemmän ja vaativat nykytietämyksen mukaisia hoitoja. Olisi kaikkien etu, että eläinlääkkeet olisivat markkinoilla myyntiluvallisina valmisteina, joiden laatu, turvallisuus ja teho on arvioitu asianmukaisesti ja joiden pakkauksissa on pätevät käyttöohjeet. Nyt eläinlääkkeiden saatavuusongelmia paikataan erityislupamenettelyllä.

Eläinlääkkeiden valvonnassa on monia erityispiirteitä: eläinlajeja on useita koirista ja lehmistä kaloihin ja kanoihin, lääke voi joutua suoraan ympäristöön (esim. kalalääkkeet) ja aiheuttaa ympäristöhaittoja, kuluttaja voi altistua elintarvikkeeseen joutuneista lääkejäämistä ja lääkettä antava henkilö voi saada siitä haitallisia reaktioita. Eläinlääkkeistä huomattava osa on immunologisia valmisteita eli rokotteita. Myös rokotteisiin liittyy turvallisuusriskejä: elävä rokote voi sisältää virusta, joka ei sinne kuulu. Tällainen virus ei aiheuta ongelmia maassa, jossa virusta on muutoinkin, mutta Suomessa vieras virus voi johtaa vakaviinkin eläintautipurkauksiin. Lääkelaitos hyödyntää muun muassa näissä kysymyksissä laajaa ulkopuolista asiantuntijaverkostoa.

Ihmisen turvallisuus on yksi tärkeistä alueista, johon eläinlääkevalvonnassa kiinnitetään huomiota. Tuotantoeläimen lääkitseminen voi aiheuttaa eläimestä saataviin elintarvikkeisiin jäämiä, jotka ovat haitallisia kuluttajal-

le. Tämän vuoksi lääkitykselle asetettaviin varoaikoihin on perinteisesti kiinnitetty erityistä huomiota Suomessa ja muissa Pohjoismaissa. Suomessa vanhojen eläinlääkevalmisteiden varoajkoja tarkistettiin vuonna 1999, kun niiden myyntiluvat uudistettiin. Vaikuttaa siltä, että EU on siirtymässä lähemmäksi pohjoismaista käytäntöä arvioidessaan uusien valmisteiden varoikatarvetta.

Myös käyttäjäturvallisuus on hyvin tärkeää arvioitaessa eläinlääkkeitä, koska eläimellä lääkettä antava ihminen voi altistua esimerkiksi sumutettavalle ulkoloislääkkeelle tai valmisteelle, jossa on herkistäviä aineosia. Lääkkeen oikeat anto-ohjeet suojelevat käyttäjää, joten pakkausten ohjeisiin tutustuminen ennen lääkkeen antamista on tärkeää.

Kolmas ihmisen turvallisuuden kannalta keskeinen alue on mikrobilääkkeisiin liittyvä lääkeresistenssi, joka ei tunne rajoja eläinten ja ihmisten välillä. Sekä EU:ssa että USA:ssa käydään kiivasta keskustelua siitä, vaarantaako fluorokinoloniantibioottien käyttö tuotantoeläimillä ihmisen terveyden. Maissa, joissa fluorokinoloneja on käytetty siipikarjan hoidossa, salmonellojen ja kampylobakteerien resistenssi on yleistynyt nopeasti. Tämä voi vaikeuttaa ihmisen salmonella- ja kampylobakteeri-infektoiden hoitoa. Suomessa resistenssitilanne on vielä hyvä. Lääkelaitoksen asiantuntijat ovat aktiivisesti osallistuneet Euroopan lääkearviointiviraston (EMA) eläinlääkekomitean mikrobilääkeohjeistojen valmisteluun ja painotta- neet hyvän resistenssitilanteen säilyttämisen tärkeyttä. Näyttääkin siltä, että tämä työ vähitellen on tuottamassa tulosta.



**Markus Färkkilä**  
LKT, NEUROLOGIAN DOSENTTI  
Meilahden sairaala  
HUS

## MS-taudin hoidon linjat

*Pesäkekovettumatautiin ei ole ollut 90-luvun puoliväliin saakka mitään tehokasta hoitoa, ainoastaan oireenmukaisia hoitoja. 90-luvun aikana MS:n hoitoon ovat tulleet taudinkulkua muuntavat lääkkeet, jotka selvästi vähentävät (n. 30 %) taudissa esiintyviä relapseja ja mahdollisesti jossakin määrin estävät taudin etenemistä.*

Tällä hetkellä voidaan valita taulukon 1. mukaan erilaisia hoitoja, mutta potilaalle ole pakko aloittaa mitään lääkehoitoa, koska kaikkien käytettävissä olevien hoitojen teho on edelleen vain osittainen.

### Immunomodulaatiohoidot: Interferonit ja glatirameeri

Taudinkulkua muuntavina lääkkeinä Suomessa on ollut vuodesta 1996 alkaen käytössä interferonibeetat (-1b ja -1a) sekä syksyllä 2001 myyntiluvan saanut glatirameeriasetaatti. Nämä ovat ensimmäiset lääkeaineet, joilla on voitu vaikuttaa multipeliskleroosin (MS) kulkuun, eikä vain lievittää oireita.

Interferonibeeta vaikuttaa veri-aivoesteen läpäisevyyteen ja mm. vähentää antigeenia esitteleviä soluja sekä T-lymfosyyttien tuotantoa. Toistaiseksi ei tiedetä, mikä interferonibeetan monista vaikutuksista on

#### Taulukko 1. Hoitovaihtoehtoja.

1. Immunomodulaatiohoidot
2. Solunsalpaajat
3. Laskimonsisäinen immunoglobuliini
4. (Plasmafereesi)
5. Kortisonipulssihoito

oleellisin MS-taudin hoidossa, mutta todennäköisesti kyseessä on yleinen anti-inflammatorinen vaikutus sekä interferonigamman vastavaikutus. Taulukossa 2 on esitetty sairauksenkulkua muuntavat lääkkeet.

Interferonibeetahoito on syytä aloittaa remittoivaan-relapsoivaan MS-tautiin mahdollisimman varhaisessa vaiheessa, kun diagnoosi on varmistunut. Kahden vertailevan lumekontrolloidun tutkimuksen perusteella vaikuttaa siltä, että jo ensimmäisen demyelinoivan oireen jälkeen pitäisi aloittaa interferonibeetahoito, varsinkin jos magneettitutkimuksessa (MRI) todetaan aivoissa demyelinaatioon sopivia muutoksia.

Näin voitaneen hidastaa merkittävästi todennäköisen MS-taudin muuttumista varmaksi MS-taudiksi. Suomessa interferonibeetahoidon korvattavuus koskee kuitenkin vain diagnostisesti varman MS-taudin kriteerit täyttävää, remittoivaa-relapsoivaa MS-tautia tai siihen läheisesti liittyvää tautia (taulukko 3). Interferonibeetalla on jotain tehoa myös sekundaaris-progressiiviseen MS-tautimuotoon, erityisesti jos taudissa vielä on relapseja jäljellä. Interferonibeetan käytöstä sekundaaris-progressiivisen MS-taudin hoidossa on tehty viisi randomoitua, kontrolloitua tutkimusta. Eurooppalaisessa interferonibeeta-1b-tutkimuksessa saatiin osoitettua tilastollisesti merkitsevä taudin etenemisen esto ja relapsien väheneminen kahden ja puolen vuoden aikana, jolloin tutkimus keskeytettiin. Tälle valmisteelle onkin EU:n alueella myönnetty viralliseksi käyttöaiheek-

**Taulukko 2. Pesäkekovettumataudin kulkua muuntavat lääkkeet.**

Aine	Interferonibeeta-1b	Interferonibeeta-1a	Interferonibeeta-1a	Glatirameeri
Kauppanimi	Betaferon	Avonex	Rebif	Copaxone
Tuottopaikka	E. colin solut	Hamsterin solut	Hamsterin solut	Aminohapposeos
Rakenne	165 aminohappoa: seriini 17, metioniini 1 puuttuu	166 aminohappoa: kysteiini 17, metioniini 1	166 aminohappoa: kysteiini 17, metioniini 1	L-glutamaatti, L-lyysiini, L-alaniini, L-tyrosiini
Glykosylaatio	Ei	Kyllä	Kyllä	–
Molekyyllipaino	18,5 kDa	22–24 kDa	22–24 kDa	
Suosittelun annos	250 mikrog joka toinen päivä s.c.	30 mikrog x 1/vk i.m.	22 tai 44 mikrog x 3/vk s.c.	20 mg x 1/vrk s.c.
Neutraloivia vasta-aineita	38 %	5–19 %	22 mikrog: 23,8 % 44 mikrog: 12,5 %	–

**Taulukko 3. Interferonibeeta- ja glatirameerihoidon indikaatiot MS-taudissa Suomessa 2002.**

1. MS-diagnoosi on varma ja neurologian erikoislääkärin tutkimuksiin perustuva.
2. Potilas kävelee n. 20 m apuvälineillä tai ilman (EDSS pisteet < 6,5).
3. MS-tauti on relapsoivaa-remittoivaa tyyppiä tai siihen läheisesti verrattavaa muotoa ja aktiivinen, eli dokumentoituja relapseja hoitoa edeltävinä kahtena vuotena vähintään kaksi.

si myös sekundaarisesti etenevä MS-tauti. Kuten taulukosta 4 näkyy, muissa tutkimuksissa ei ole saatu merkittävää hyötyä interferonibeeta-hoidosta EDSS-muutoksella mitaten, jota voidaan pitää perinteisenä, kovana tehon mittarina.

Sen sijaan primaaristi etenevään tautimuotoon interferonibeetat eivät ole tehonneet, eikä tähän tautimuotoon vielääkään ole mitään muutaakaan tehoavaa hoitoa.

Glatirameeriasetaatti, kopolymeri-1, on aminohappojen polypeptidiseos, jonka on myös osoitettu vähentävän pahenemismuutosten määrää remittoivassa-relapsoivassa MS-taudissa n. 30 %, kuten interferonien. Glatirameeri on tullut korvattavaksi MS-taudin hoidossa Suomessa 1.2.2002 alkaen. Sitä voidaan käyttää MS-taudin primaarihoitona tai erityisesti jos interferonihoidon aikana esiintyy maksaentsyymien nousuja, merkittävää masennusta tai todetaan neutraloivia vasta-aineita ja samanaikainen tehon heikkeneminen interferonille. Glatirameeri ei myöskään tehoa etenevään tautimuotoon. Sitä annetaan kerran päivässä 20 mg:n injektiona ihon alle. Glatirameeriasetaatille ei ole todettu kehittyvän hoidon tehoa heikentäviä vasta-aineita, ja sillä on vähiten haittavaikutuksia käytettävissä olevista immunomoduloivista hoidoista. Glatirameerihoidon yhteydessä on kuvattu munuaisten toiminnan muutoksia, joten ainakin alkuun voi olla hyvä kontrolloida kreatiiniarvoja. Interferonibeeta- ja glatirameerihoidot aloitetaan vain sairaaloiden neurologian yksiköissä sekä parissa MS-taudin hoitoon erikoistuneessa yksikössä.

**Taulukko 4. Interferonihoitotutkimuksia sekundaarisesti etenevässä MS-taudissa.**

STUDY	TYPE OF STUDY, N	PRIMARY ENDPOINT	SUBGROUP ANALYSES
European SPMS study	D-B, pl-contr. multi-c. N=718	+ progr. of MS (EDSS) (21.7 %)	+ effect shown in all subgroups
SPECTRIMS study	D-B, pl-contr. multi-c. N=618	- progr. of MS (EDSS)	+ relapsing pat. 44 ug x 3
US SPMS study	D-B, pl-contr. multi-c. N=939	- progr. of MS (EDSS)	+ relapsing pat. all IFN doses
Nordic SPMS study	D-B, pl-contr. multi-c. N= 300	- progr. of MS (EDSS)	?
IMPACT study	D-B, pl-contr. multi-c. N=436	+ progression of disab. (MSFC)	- progression of disab. (EDSS)

### Interferonin haittavaikutuksista

Keskeiset haittavaikutukset ovat flunssan kaltainen olo pian pistoksen jälkeen, joka menee 4–12 tunnin kuluessa ohi. Interferonihoitoa aloitettaessa osalla potilaista vointi ohimenevästi huononee, mutta korjaantuu yleensä 1–2 kuukauden kuluessa normaaliksi. Hoidon aikana on syytä seurata maksan toimintakokeita, sillä joillakin potilailla joko interferonin tai muiden samanaikaisesti käytössä olevien lääkkeiden vaikutuksesta esiintyy maksaentsyymien nousua, myös hepatiitteja on kuvattu, joiden etiologiaksi on epäilty interferonien aiheuttamaa autoimmuunimekanismia. Jos maksaentsyymit kohoavat, interferoniannosta joudutaan pienentämään tai hoito keskeyttämään, kunnes maksaentsyymit ovat normalisoituneet. Infektio- tai maligniteettiriskin lisääntymistä ei ole havaittu, mutta interferonibeetahoidoista on vasta 7–8 vuoden laajempi kokemus maailmassa. Ras-kauden aikana interferonihoitoa ei pidä käyttää, vaan hoito suositellaan lopetettavaksi kuukautta ennen suo-jaamattomia yhdyntöjä. Interferonin on todettu aiheuttavan abortteja jyr-sijoilla.

Tällä hetkellä pohditaan, onko antotavalla (ihon alle vai lihakseen) ja annostustiheydellä (kerran viikossa versus kolmesti viikossa tai enemmän) merkitystä hoidon tehoon. Interferonien annos-vasteesta on ollut tähän saakka hyvin vähän näyttöä, mutta viime vuoden aikana on julkaistu eri hoitomallien vertailevia tutkimuksia, joista voidaan päätellä,

että annosta lisäämällä saadaan tiettyyn rajaan asti lisää tehoa.

Jo ensimmäisessä interferonibeeta-1b:llä tehdyssä tutkimuksessa todettiin, että annos 1,8 milj. IU:ta joka toinen päivä ei eronnut teholtaan lumehoidosta, kun samassa tutkimuksessa todettiin että 8 milj. IU joka toinen päivä oli selvästi 1,8 milj. IU:n annosta ja lumehoitoa tehokkaampi. Sen sijaan interferonibeeta-1a-hoidossa 44 mikrog x 3/viikko ei ollut kahden vuoden aikana 22 mikrog x 3/viikko -annosta tehokkaampi EDSS-muutoksilla mitaten, mutta 3–4 vuoden kuluttua samassa tutkimuksessa tuli ero myös kliinisesti esiin, ja annostus 44 mikrog kolmesti viikossa oli pienempää annosta jonkin verran tehokkaampi (1). Magneettikuvausseurannassa tehoeroa tuli jo kahden vuoden kohdalla annosten välillä, ja ero säilyi 3–4 vuoden seurannassa suuremman annoksen eduksi.

Tähänastiset tutkimustulokset viittaavat siihen, että lihaksensisäisessä antotavassa esiintyy vähemmän neutraloivia vasta-aineita interferonille kuin ihon alaisessa annostuksessa. Alustavat tulokset viittaavat myös siihen, että neutraloivilla vasta-aineilla on kliinistä merkitystä, sillä vasta-ainepositiivisilla potilailla hoidon teho heikkeni, kun se säilyi vasta-ainenegatiivisilla. Interferonibeeta-1a:lla tehdyllä tutkimuksella on myös osoitettu, että annosta nostamalla 30 mikrogrammasta 60 mikrogrammaan kerran viikossa teho ei enää lisäännä.

Suurissa interferonibeetavalmistajien välisissä vertailututkimuksissa Betaferon 250 mikrog joka toinen

päivä osoittautui tehokkaammaksi annokseksi kuin Avonex 30 mikrog kerran viikossa (2), samoin alustavat tulokset Rebif 44 mikrog x 3/viikko verrattuna Avonex 30 mikrog kerran viikossa viittaavat siihen, että suuremmalla annoksella saadaan jonkin verran parempia tuloksia (3).

## Solunsalpaajahoido

Ensimmäisenä vaihtoehtona interferonibeeta/glatirameerihoidolle voidaan käyttää atsatiopriinia (2,5 mg/kg suun kautta) estämään MS-taudin relapseja ja pahenemista. Atsatiopriinia on paljon tutkittu, ja siitä on saatu näyttöä relapsien estossa kliinisissä parametreissa, mutta tietoa vaikutuksesta aivojen demyelinatiopesäkkeisiin magneettikuvien perusteella ei ole. Myöskään atsatiopriinista ei ole näyttöä taudin progression estossa (4, 5, 6). Atsatiopriinia annetaan 50 mg x 2–3, ja hoitoa on jatkettava vähintään 6 kk ennen kuin kliinistä tehoa voidaan arvioida. Hoidon yhteydessä on seurattava verenkuvaa sekä maksaentsyymejä. Haittavaikutuksina on kuvattu leukopeniaa, lymfopeniaa, allergisia reaktioita, pankreatiittiä, latentin infektion aktivoituminen ja mahdollisesti lievä lymfoomarisikin suureneminen.

Toisena solunsalpaajavaihtoehtona on uusi immunosuppressiivi mitoksantroni (12 mg/m<sup>2</sup> laskimonsisäisesti joka kolmas kuukausi) relapsien ja taudin etenemisen estämiseksi. Mitoksantronia on tutkimuksissa annettu joko yksinään tai metyyliiprednisoloniin yhdistettynä. Mitoksantronin indikaatioina voidaan pitää hyvin aktiivista remittoivaa relapsoivaa MS-tautia, joka ei reagoi interferonibeetalle tai glatirameeriasetaatille, sekä aktiivista relapsoivaa progressiivista tai sekundaarisesti etenevää MS-tautia. Mitoksantronihoidoilla on osoitettu selvä väheneminen relapsien määrissä sekä taudin etenemisen hidastumista EDSS-asteikolla mitattuna. Myös MRI-kuvaukset tukevat näitä havaintoja (7). Mitoksantronin käyttöä rajoittaa sen kumulatiivinen kardiotoxisuus (maksimi kokonaisannos 120–140 mg), joten se sopii sen vuoksi parhaiten vaikeitten tilanteiden hoitoon, kuten rajun pro-

gression pysäyttämiseen, tiheästi relapsoivan taudin rauhoittamiseen, ja tilanteen rauhoituttua siirrytään taas immunomodulaatiiviseen estohoitoon.

## Laskimonsisäinen immuno-globuliini

Seuraava vaihtoehto MS-taudin pahenemisvaiheiden hoitoon on jättiannos i.v.-immunoglobuliinia. Tutkimuksissa on käytetty annoksia 0,15–0,2 g/kg kerran kuukaudessa, 0,4 g/kg viiden päivän ajan ja jatkoon 0,4 g/kg joka toinen kuukausi, ja 2 g/kg kerran kuukaudessa, joilla kaikilla hoitokaavioilla on osoitettu relapsien vähenemistä jopa enemmän kuin interferoneilla tai glatirameerilla, ja vähäistä progression hidastumista. Lumehoitoon verrattuna todettiin merkittävä gadoliniumilla tehostuvien leesioden määrän vähentyminen (8, 9, 10) Koska hoito on erittäin kallis, sen käyttö rajautuu keskussairaaloissa erikoistilanteisiin.

Plasmafereesihoitoa on myös tutkittu MS:n hoidossa. Sitä voidaan kokeilla, jos muilla keinoilla ei saada akuuttia pahenemisvaihetta rauhoittumaan.

## Kortisonihoito

MS-taudin akuutti pahenemisvaihe tai relapsi hoidetaan metyyliiprednisolonilla, jos sairauden aiheuttamat uudet neurologiset oireet tai aiempien oireiden äkillinen, selvä paheneminen täyttää relapsin kriteerit. Kortisonipulssihoidolla hoidetaan sellaiset pahenemisvaiheet, jotka lääkärin ja potilaan mielestä merkittävästi heikentävät toimintakykyä. Lievempiäkin oireita voidaan hoitaa, elleivät ne ala korjautua itseltään. Hoito toteutetaan antamalla 1–1,5 g metyyliiprednisolonia suonensisäisesti 3(–5) perättäisenä aamuna. Muita toteuttamistapoja on antaa prednisolonivalmistetta (40 mg:n tabletti) 400 mg suun kautta kolmena peräkkäisenä aamuna ns. kotipulssina potilaalle, joka on saanut komplikaatioita useita aiempia i.v.-pulsseja. Näiden steroidipulssihoidojen jatkohoidoksi ei ole lääketieteellisesti perusteltua käyttää rutiininomaista pieniannoksista kortisonihäntää. Optikusneuriitin hoi-

dossa saatiin näön korjaantumisen kannalta paras tulos laskimonsisäisellä metyyliiprednisolonilla verrattuna lumehoitoon tai pieniannoksiseen tablettihoitoon. Pieniannoksinen tablettihoito ei eronnut lumehoidosta. Näyttö steroidin tehosta MS-taudin pitkäaikaisennusteeseen puuttuu (11).

## Kirjallisuus

1. Freedman MS and PRISMS Study group. PRISMS 4-year results: evidence of clinical dose effect of interferon beta 1 a in relapsing MS. *Neurology* 2000;54:2351.
2. Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, Montanari E, Zaffaroni M and the Independent Comparison of Interferon (INCOMIN) Trial Study Group. *Lancet* 2002;359:1453-60.
3. Färkkilä M and the EVIDENCE study group. The Evidence study: Direct comparative study on IFN beta 1 a three times weekly (Rebif) and once weekly (Avonex) in RRMS. 17th Congress of the European Committee for treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Sept.2001, Dublin, Ireland.
4. Confavreux C and Moreau T. Emerging treatments in multiple sclerosis: azathioprine and mofetil. *Multiple Sclerosis* 1996;1:379-384.
5. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA and the Copolymer 1 Multiple Sclerosis Research Group. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995;45:1268-76.
6. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A. Overview of azathioprine treatments in multiple sclerosis. *Lancet* 1991;338:1051-55.
7. Hartung HP, Gonsette R and the MIMS Study Group. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomised, observer-blind phase III trial: clinical results and three-year follow up. *Neurology* 1999; 52(suppl. 2):A290.
8. Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S. for the Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1997;349:589-593.
9. Achiron A, Gabbay U, Gilad R et ym. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses. *Neurology* 1998; 50:398-402.
10. Soelberg-Sorensen PS, Wanscher B, Jensen CV et ym. Intravenous immunoglobulin G reduces MRI activity in relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1998;50:1273-81.
11. Brusaferri F and Candelise L. Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol* 2000; 247:435-442.



# Memantiinihydrokloridi

Ebixa 10 mg tabletti, 10 mg/g tipat, H. Lundbeck A/S, Tanska  
ja Axura 10 mg tabletti, 10 mg/g tipat, Merz + Co. GmbH Co, Saksa

Memantiinihydrokloridin käyttöaihe on kohtalaisen vaikean ja vaikean Alzheimerin taudin hoito. Hoito aloitetaan annoksesta 5 mg kerran vuorokaudessa ensimmäisen viikon aikana. Toisella viikolla suositellaan annosta 10 mg vuorokaudessa, kolmannella viikolla 15 mg vuorokaudessa ja neljännestä viikosta alkaen ylläpitoannos on 20 mg vuorokaudessa. Tarkemmat annostusohjeet on esitetty valmisteyhteenvedossa. Hoidon saa aloittaa Alzheimerin demensian diagnosointiin ja hoitoon perehtynyt lääkäri, jonka tulee myös valvoa hoitoa.

## Farmakologia

Memantiinihydrokloridi on ensimmäinen Alzheimerin taudin hoitoon hyväksytty lääkeaine, jonka vaikutusmekanismi ei perustu kolinesterasin estoon. Se on NMDA-reseptoriantagonisti. Sen vaikutukset Alzheimerin taudissa välittyvät glutamnergisen neurotransmission estämisen kautta.

Memantiini imeytyy hyvin eikä ruoka vaikuta imeytymiseen. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3–8 tunnissa ja vain pieni osa metaboloituu. Lääkeaine ja metaboliitit erittyvät virtsaan. Munuaisissa tapahtuu uudelleenimeytymistä tubuuluksista. Munuaishäiriöistä vähe-

nee, jos virtsa muuttuu emäksiseksi esim. ruokavaliomuutosten tai antasidien käytön vuoksi. Annosta on pienennettävä kohtalaisessa munuaisten vajaatoiminnassa.

## Teho

Memantiinin tehoa ei ole kliinisissä tutkimuksissa verrattu kolinesterasien estäjiin. Keskeisin näyttö tehosta perustuu lumekontrolloituun kaksoissokkotutkimukseen, johon osallistui 252 kohtalaisen vaikeaa tai vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavaa potilasta (MMSE-pisteytys 3–14). Seurantaaika oli kuusi kuukautta. Keskeiset tulosmuutokset olivat globaali arviointi (*Clinicians Interview-Based Impression of Change, CIBIC-Plus*) ja toimintakyvyn arviointi (*Activities of Daily Living Inventory, ADCS-ADLsev*). Henkistä suorituskykyä arviointiin toissijaisella tulostulostulajalla (*Severe Impairment Battery, SIB*). Memantiini oli tilastollisesti merkittävästi lumelääkettä tehokkaampi kaikkien tulosmuutosten perusteella. Kuuden kuukauden hoidon jälkeen hoitovaste (kahden arvioitavan alueen tilan vakiintuminen tai paraneminen) saavutettiin memantiiniryhmässä 29 %:ssa ja lumeryhmässä 10 %:ssa tapauksista. Ero oli tilastollisesti merkittävä. Kun otettiin huomioon kaikki kolme arvioitavaa aluet-

ta, vasteluvut olivat 11 % ja 6 %. Tämä ero ei ollut merkitsevä.

Memantiini on ensimmäinen lääke, joka on hyväksytty käytettäväksi myös vaikeassa Alzheimerin taudissa. Tämä ei johdu siitä, että lääkkeen teho olisi poikkeuksellisen hyvä. Syynä on tutkimukseen valittu ryhmä, jossa oli mukana vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavia potilaita. Kolinesterasien estäjien tehoa on tutkittu pääsääntöisesti lievässä ja kohtalaisen vaikeassa Alzheimerin taudissa.

## Turvallisuus

Haittavaikutukset ovat odotetusti erilaisia kuin kolinesterasien estäjillä. Yleisesti ottaen memantiini on hyvin siedetty lääke. Haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus kliinisissä tutkimuksissa (yhteensä 299 memantiinilla hoidettua potilasta) oli samaa luokkaa kuin lumeryhmässä. Yleiset (1–10 % potilaista) haittavaikutukset, joita esiintyi useammin kuin lumeryhmässä olivat aistiharhat (2 %), sekavuustilat (1,3 %), huimaus (1,7 %), päänsärky (1,7 %) ja väsymys (1,0 %). Melko harvinaisia haittavaikutuksia (0,1–1 %) olivat ahdistuneisuus, lisääntynyt lihasjänteys, oksentelu, virtsarakkotulehdus ja sukuvierin voimistuminen.

Memantiinihydrokloridi on NMDA-reseptoriantagonisti, joka on hyväksytty kohtalaisen vaikean ja vaikean Alzheimerin taudin hoitoon toisin kuin kolinesterasien estäjät, joiden käyttöaihe on rajattu lieviin tai kohtalaisen vaikeisiin tapauksiin. Tämä ei johdu siitä, että memantiinin teho olisi poikkeuksellisen hyvä. Syynä on avaintutkimukseen valittu ryhmä, jossa oli mukana vaikeaa Alzheimerin tautia sairastavia potilaita. Vertailevia tutkimuksia kolinesterasien estäjiin ei ole tehty. Yleisesti ottaen memantiini on hyvin siedetty lääke. Neurologiset ja psyykkiset haittavaikutukset ovat etualalla, mutta ne ovat suhteellisen harvinaisia.

# Bosentaani

Tracleer 62,5 mg ja 125 mg tabletti,  
Actelion Registration Ltd, Britannia

Bosentaanin käyttöaihe on keuhkovaltimohypertension hoito toiminnalliseen luokkaan III kuuluvien potilaiden liikuntakyvyn ja oireiden parantamiseksi. Teho on osoitettu primaarissa ja sellaisessa skleroderman pohjalta kehittyneessä sekundaarisessa pulmonaalihypertensiossa, johon ei liity interstitiaalista keuhkosairautta. Hoito aloitetaan annoksella 62,5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa neljän viikon ajan minkä jälkeen ylläpitoannos on 125 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

*Hoidon aloittavalla ja sitä valvovalla lääkärillä on oltava kokemusta keuhkovaltimohypertension hoidosta.* Käytännössä hoidon voi määrätä kardiologian tai keuhkosairauksien erikoislääkäri. Lääkkeen maksatoksisuuden ja teratogeenisuuden vuoksi potilaita on seurattava erityisen tarkoin.

## Farmakologia

Bosentaani on endoteliinireseptori-antagonisti, jolla on affiniteettia sekä endoteliini A- että B-reseptoreihin. Endoteliini on voimakas verisuonia supistava aine, jolla on myös pro-inflammatorista vaikutusta. Endoteliini voi edistää fibroosia, soluproliferaatiota ja sydämen hypertrofiaa. Keuhkovaltimohypertensiossa ja sydämen vajaatoiminnassa todetut kohonneet endoteliinipitoisuudet korreloivat sairauden vaikeusasteeseen ja ennusteeseen.

Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 3–5 tunnin kuluessa ja eliminaation puoliintumisaika on

noin 5 tuntia. Bosentaani metaboloituu maksassa (CYP2C9, CYP3A4) ja erittyy sappeen. Yhteisvaikutusten vaara muiden lääkkeiden kanssa on merkittävä. Siklosporiini on vasta-aiheinen (bosentaanipitoisuus nousee n. 30-kertaiseksi). CYP2C9- ja CYP3A4-estäjät (esim. ketokonatsoli, flukonatsoli, itrakonatsoli, ritonaviiri) voivat lisätä bosentaanin pitoisuutta plasmassa ja niitä on vältettävä. Bosentaani on entsyymi-induktori ja voi siten pienentää useiden lääkeaineiden pitoisuutta plasmassa. Glibenklamidin pitoisuus plasmassa pienenee merkittävästi ja myös maksatoksisuuden vaara lisääntyy, minkä vuoksi yhdistelmää ei pidä käyttää. Sekä glibenklamidi että bosentaani estävät sappisuolien kuljettajaa (*Bile Salt Export Pump*). Yhteisvaikutuksia on kuvattu tarkemmin valmisteyhteenvedossa.

## Teho

Bosentaanin teho on osoitettu kahdessa satunnaistetussa lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa (yhteensä n. 250 potilasta). Bosentaani lisättiin potilaiden sen hetkeen hoitoon. Yli 90 % potilaista kuului WHO-luokkaan III. Kolmen kuukauden hoidon jälkeen bosentaaniryhmässä liikuntakyky kävely-matkalla mitattuna parani merkittävästi ja tulos säilyi osalla potilaista vähintään 28 viikon seurantajakson ajan. Toiminnallinen luokka parani 42,4 %:lla potilaista (lumeryhmässä 30,4 %:lla). Kliininen tila huononi

28 viikon aikana 10,7 %:lla bosentaania saaneista potilaista ja 37,1 %:lla lumeryhmän potilaista. Vaikutuksesta eloonjäämiseen ei ole tietoa.

## Turvallisuus

Merkittävin haittavaikutus on maksatoksisuus (maksan toiminta poikkeava kliinisissä tutkimuksissa noin 8 %:lla potilaista). Poikkeavan korkea aminotransferaasiaktiivisuus (vähintään 3 kertaa viitearvon yläraja) on todettu noin 13 %:lla potilaista. Aminotransferaasien aktiivisuus on mitattava ennen hoidon aloitusta ja sitten kuukauden välein sekä 2 viikon kuluttua mahdollisesta annoksen lisäyksestä. Jos maksavaurion klinisiä oireita ilmenee tai ALAT/ASAT-pitoisuus nousee yli 8-kertaiseksi viitearvoon nähden, hoito on lopetettava pysyvästi. Tarkat ohjeet seurannasta on kuvattu valmisteyhteenvedossa. Erittäin yleinen (> 10 %) haittavaikutus on päänsärky, yleisiä (1–10 %) ovat mm. kasvojen punoitus, säärtien turvotus, kutina, väsymys ja anemia.

Bosentaani on eläinkokeiden perusteella teratogeeninen ja sikiötoksinen. Käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja vähintään 3 kuukautta sen päättymisestä. Bosentaani voi heikentää entsyymi-induktion vuoksi hormonaalisen ehkäisyn tehoa. Hoidon aikana suositellaan kuukausittain raskaustestiä.

Bosentaani on toksisuudestaan ja yhteisvaikutusten vaarasta huolimatta merkittävä lääke keuhkovaltimohypertension hoitoon tilanteissa, jossa näyttöön perustuvia, vaikean ja invalidisoivan sairauden hoitovaihtoehtoja on niukasti ja hoidon toteuttaminen on vaikeata. Hoidon aloitus ja seuranta kuuluu erikoislääkärille.

Lisätietoja valmisteesta (European Public Assessment Report, EPAR ja valmisteyhteenvedo) on löydettävissä EMEA:n kotisivuilta internet-osoitteesta [www.emea.eu.int/](http://www.emea.eu.int/)

## Laihdutuslääke sibutramiinin hyöty-haittasuhde positiivinen

Euroopan lääkearviointiviraston, Emean, lääkevalmistekomitea (CPMP) on arvioinut uudelleen sibutramiinia sisältävän Reductilin hyöty-haittasuhteen, ja todennut sen positiiviseksi, mikä vastaa lääkkeestä tehtyä alkuperäistä arviota. Lääkevalmistekomitea arvioi sibutramiinin haitat ja hyödyt uudelleen sen jälkeen, kun Italia oli viime keväänä väliaikaisesti peruuttanut lääkkeen myyntiluvan sydän- ja verenkiertoturvallisuuteen kohdistuneen epäilyn takia. Myönteisen arvion jälkeen Reductilin myyntilupa on palautettu Italiassa. Muissa maissa lääkkeen myyntiä ei keskeytettykään.

Lääkevalmistekomitea painottaa Reductilin valmisteyhteenvedossa mainittujen käyttöaiheiden tarkkaa noudattamista, oikeaa potilasvalintaa ja potilaan huolellista seurantaa hoidon aikana.

### Potilaat, jotka voivat hyötystä hoidosta

Sibutramiinia voidaan määrätä painonpudotusohjelmaan tukihoidoksi ravitsemuksesta johtuen ylipainoisille potilaille, joiden painoindeksi (BMI) on  $30 \text{ kg/m}^2$  tai sitä suurempi, tai  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ , jos potilaalla on muita lihavuuteen liittyviä riskitekijöitä kuten tyypin 2 diabetes tai dyslipidemia.

### Potilaat, joiden ei tule käyttää sibutramiinia

Sibutramiinia ei tule määrätä sepelvaltimotautia, sydämen vajaatoimintaa, takykardiaa, perifeeristä ahtauttavaa valtimosairautta, rytmihäiriöitä tai aivoverisuonisairautta (aivohalvaus tai TIA) sairastaville potilaille. Sibutramiinia ei tule määrätä myöskään potilaille, joilla on huonosti hallinnassa oleva verenpaineauti (yli  $145/90 \text{ mmHg}$ ).

### Sibutramiinihoitoa saavien potilaiden seuranta

Kaikkien sibutramiinihoitoa saavien potilaiden verenpainetta ja leposykettä tulee seurata säännöllisesti. Sibutramiinihoito tulee keskeyttää niiltä potilailta, joiden leposyke ja/tai verenpaine kohoaa hoidon aikana ja pysyy toistetuissa mittauksissa koholla.

## Eprex-hoito suositellaan annettavaksi suonensisäisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille

Epoetiinialfaa sisältävää Eprexiä käytetään krooniseen munuaisten vajaatoimintaan ja syöpähoitona annettuun kemoterapiaan liittyvän anemian hoitoon, autologista verensiirtoa saavien potilaiden hoitoon sekä suurten elektiivisten ortopedisten leikkausten yhteydessä.

Tämän vuoden toukokuun loppuun mennessä on maailmanlaajuisesti raportoitu 141:llä kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla varhaispunasolujen niukkuutta (erythroblastopeniaa) Eprex-hoidon yhteydessä. Useissa tapauksissa potilaiden seerumissa todettiin myös erytropoietiinin vasta-aineita. Haittavaikutus saattaa liittyä Eprexin antoreittiin. Raportointitiheys kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla on noin 0,7:100 000 potilasvuotta kohti, kun hoito on annettu laskimonsisäisesti, mutta noin 20:100 000 potilasvuotta kohti, kun lääke on annettu ihonalaisesti.

Eprex-hoito tulee antaa kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle laskimonsisäisesti aina, kun se on mahdollista. Jos laskimonsisäinen antotapa kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle ei ole mahdollista, ihonalaisen annon hyöty-haittasuhde tulee arvioida kunkin potilaan kohdalla erikseen.

Varhaispunasolujen niukkuutta tulee epäillä, kun epoetiinihoitoa saavan potilaan anemia vaikeutuu äkillisesti eikä lääkannosta suurentamalla saada vastetta. Jos lääkkeen teho äkillisesti lakkaa, on muut syyt suljettava pois (esim. rauhan, folaatien tai  $B_{12}$ -vitamiinin puute, alumiinimyrkytys, infektio, verenhukka ja hemolyysi). Erythroblastopenia voidaan vahvistaa luuydintutkimuksella.

Jos potilaalla todetaan erythroblastopenia, epoetiinihoito on keskeytettävä, eikä valmistetta suositella vaihdettavaksi toiseen epoetiinivalmisteseen.

Eprexin myyntiluvan haltija (Janssen-Cilag Oy) on tiedottanut asiasta lääkettä määrävälle erikoislääkäreille ja apteekkeille. Myös valmisteyhteenvedon asianomaiset kohdat on päivitetty.



## Interferonibeetavalmisteiden kulutus

Interferonibeetavalmisteiden kulutus seuraa sairausvakuutuskorvauksissa tapahtuneita muutoksia. Määriteltiin päiväannoksina laskettuna interferonibeeta-1a:n ja -1b:n yhteenlaskettu kulutus oli noin 0,09 DDD (defined daily dose) tuhatta asukasta kohden vuorokaudessa vuosina 1998 ja 1999. Multippeli skleroosipotilaat saivat aikaisemmin tarvitsemansa interferonivalmisteet sairaalapteekeista tai lääkekeskuksista, ja laitospulutus oli miltei 100 %.

Vuonna 1999 nämä lääkevalmisteet siirtyivät sairausvakuutuksen korvattaviksi. Vuonna 2000 merkitävien ja kalliisiin peruskorvattaviin lääkkeisiin kuuluvasta interferoni-

beetasta sai korvausta 1 018 potilasta. Samana vuonna sen kulutus nousi 0,32 DDD:hen 1000:tta asukasta kohden vuorokaudessa, eli lisäystä oli miltei 69 % (kuva). Samalla myynti tukkueinnalla nousi 11,6 miljoonaan euroon.

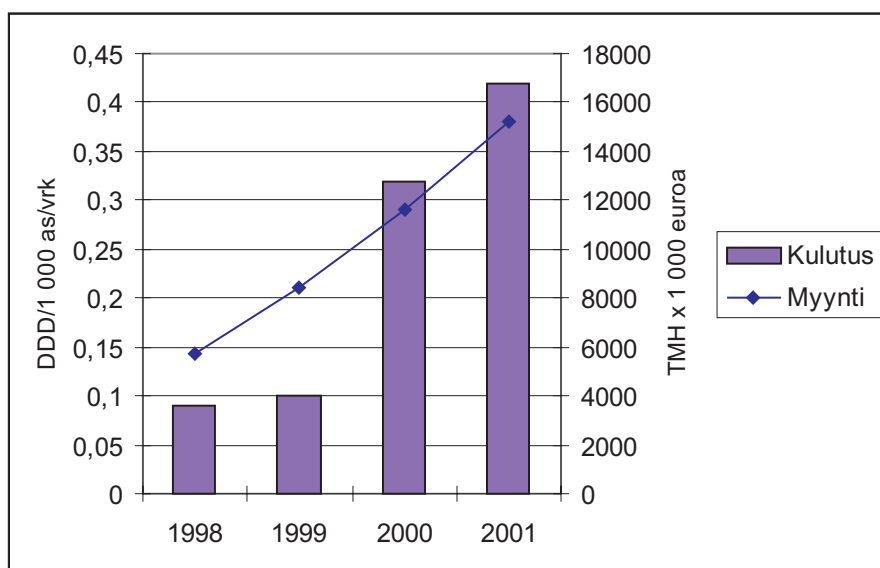
Vuonna 2001 korvausta interferonibeetasta myönnettiin 1 312 potilaalle, ja korvausta saaneiden määrä kasvoi lähes 29 % edelliseen vuoteen verrattuna. Käyttö lisääntyi samassa suhteessa: kulutus 0,42 DDD:hen (31 %) ja myynti lähes 15,3 miljoonaan euroon (31 %) (kuva).

Interferonibeetavalmisteiden korvattavuus laajeni 1.2.2002. Nyt kor-

vausta annetaan myös vaikeammin vammautuneille potilaille ja kävelykykyyn liittyvä rajoitus muuttui 20 metriksi aikaisemman 100 metrin sijasta. Vaikka interferonibeetavalmisteiden kulutus todennäköisesti lisääntyy, hoidon korvattavuuden tiukat kriteerit vaikuttanevat tulevaisuudessa hoitoa saavien potilaiden lukumäärään ja sitä kautta myös kulutukseen.

Lähde: Suomen Lääketilastot, Lääkelaitos ja Kela

*Interferonibeetavalmisteiden kulutus (DDD/1 000 as/vrk) ja tukkumyynti (1 000 euroa) Suomessa.*



**Suomen Lääketilasto 2001** on ilmestynyt. Lisäkappaleita voi tilata lääkeinformaatioyksiköstä, puh. (09) 4733 4289.

## Kortikosteroidien käyttö nenän tukkoisuuden lievityksessä lisääntynyt

Nenän tukkoisuutta lievittävät paikallisvalmisteet voidaan jakaa sympatomimeetteihin, kortikosteroideihin, allergialääkkeisiin (jotka eivät ole kortikosteroideja) sekä muihin nenän tukkoisuutta lievittäviin aineisiin (taulukko).

Sympatomimeetit supistavat nenän limakalvoja ja vähentävät liman eritystä. Niiden jatkuva käyttö saattaa kuitenkin johtaa reaktiiviseen limakalvojen turpoamiseen ja nenän jatkuvaan tukkoisuuteen, minkä vuoksi käyttöä suositellaan jatkettavaksi enintään 5–10 vuorokauden ajan. Tehokkaimpia nenän tukkoisuuden hoidossa ovat kortikosteroidit, joita käytetään sekä kausiluonteisessa että ympärivuotisessa nuhassa. Kausiluonteisessa nuhassa hoito aloitetaan jo ennen altistusta ja hoitoa jatketaan koko altistuksen ajan. Nenän limakalvojen kostuttamiseen voi käyttää A-vitamiinitippoja ja pienillä lapsilla natriumkloriditippoja.

Suuri osa nenän tukkoisuutta lieventävistä lääkkeitä on itsehoitovalmisteita. Kaikkia sympatomimeettejä saa apteekista ilman lääkemääräystä. Allergialääkkeistä dinatriumkromoglikaatti on ollut nenäsuihkeena itsehoidossa vuodesta 1992 ja levokabastiini vuodesta 1996 lähtien. Ensimmäinen kortikosteroidinenäsuihke vapautui reseptiltä vuonna 1996.

### Kokonaiskulutus

Viimeisen kymmenen vuoden aikana on nenän tukkoisuutta lievittävien paikallisvalmisteiden (ATC-luokitus R01A) kulutus kasvanut vain hie-

**Nenän tukkoisuuden lievittämiseen (ATC -luokka R01A) tarkoitetut valmisteet, jotka olivat markkinoilla vuoden 2001 alussa.**

Lääkeaineryhmä	Lääkeaine	Kauppanimi
Sympatomimeetit	Oksimetatsoliini	Dristan*, Vicks sinex*
	Ksylometatsoliini	Nasolin* Otrivin*
Allergialääkkeet, ei kortikosteroidit	Kromoglikaatti	Glinor*, Lomudal Nasal*
	Levokabastiini	Livostin*
	Atselastiini	Lastin
	Nedokromiili	Tilarin
Kortikosteroidit	Beklometasoni	Beclonasal aqua* Beclonasal forte aqua Beconase aqua*
	Budesonidi	Budesonid
	Flutikasoni	Flixonase
	Mometasoni	Nasonex
	Triamsinoloni	Nasacort
Muut	Ipratropiiniibromidi	Atrovent nasal
	Natriumkloridi	Natr Chlorid nenätipat*

\* = itsehoitovalmiste

man. Vuonna 1990 niiden kulutus oli yli 14 ja vuonna 2001 yli 19 määriteltyä päiväannosta (DDD) tuhatta asukasta kohden. Itsehoidossa tästä määrästä käytettiin noin puolet. Määriteltyinä päiväannoksina laskettuna nenän tukkoisuutta lievittäviä paikallisvalmisteita käytetään itsehoidossa enemmän kuin esimerkiksi yskänlääkkeitä tai vilustumislääkkeitä. Vuonna 2001 niitä ostettiin vähittäishinnoilla yli 5 miljoonalla eurolla.

Eniten nenän tukkoisuuteen käytettävistä paikallisvalmisteista on kasvanut kortikosteroidien kulutus (kuva 1). Vuosikymmenen puoleenväliin asti kasvu on ollut hidasta,

myöhemmin nopeampaa. Kulutuksen kasvuun on vaikuttanut beklometasonin siirtäminen itsehoitoon vuonna 1996. Sympatomimeettien kulutuskäyrä on ollut laskeva. Piikki kulutuksessa nähdään vuonna 1993, jolloin markkinoilla oli useita sympatomimeettivalmisteita. Allergialääkkeiden kulutus kasvoi hieman vuoden 1992 jälkeen, jolloin dinatriumkromoglikaattinenäsuihke vapautui reseptiltä. Sen jälkeen kulutus on pysynyt tasaisena, eikä esimerkiksi levokabastiinin siirtyminen itsehoitoon vuonna 1996 vaikuttanut tämän ryhmän kokonaiskulutukseen.

## Kulutuksen vaihtelu vuodenajan mukaan

Kortisonien kulutuskäyrästä nähdään uudempien kortikosteroidien (muut kortikosteroidit = mometasoni ja triamsinoloni), kulutuksen voimakas lisääntyminen (kuva 2). Samalla vanhempien budesonidin ja beklometasonin kulutukset ovat pienentyneet. Flutikasonin kulutus on viime vuosina ollut noin kolmannes kortikosteroidien kokonaiskulutuksesta.

Kortikosteroidivalmisteiden kulutus lisääntyy runsaasti keväisen allergian aikana (kuva 3). Sekä resepti- että itsehoitovalmisteiden myynti kasvaa maaliskuuhuhtikuussa ja laskee vastaavasti heinä-elokuussa, jolloin allergia-altistuskin on vähäisempää.

Talvinen flunssakausi aiheuttaa piikin sympatomimeettien kulutuksessa helmikuussa, kulutus laskee kesällä ja kasvaa taas syksyllä, kun uusi flunssakausi alkaa. Kulutuksen lisäys aiheutuu erityisesti ksylometatsoliinivalmisteiden myynnin kasvusta.

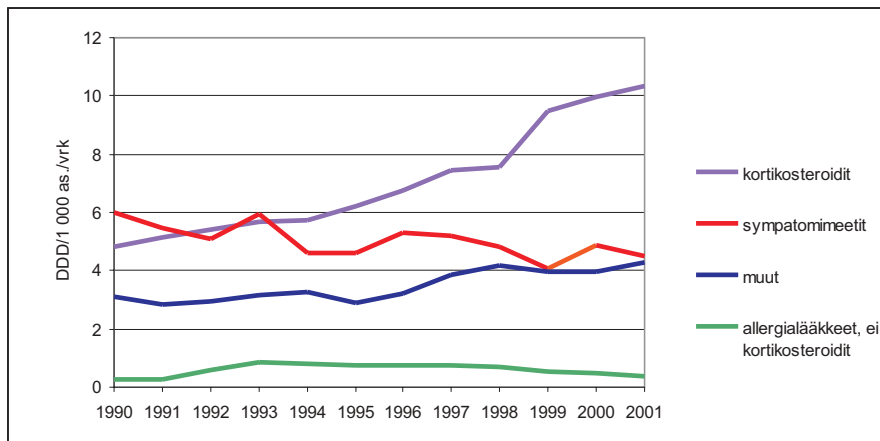
Kuukausittaisista kulutuskäyristä näkyy myös nenää kostuttavien valmisteiden kulutuksen kasvaminen syksyisin ja talvisin. Allergialääkkeiden kulutus on sen sijaan tasaista, ja vain pieni huippu on nähtävissä keväisin.

Vuoden 2001 kuukausittaisten kulutuskäyrien perusteella voidaan sanoa, että nenän tukkoisuutta lievittävien paikallisvalmisteiden käyttö näyttää kokonaisuudessaan järkevältä. Sympatomimeettejä käytetään eniten flunssakautena, kortikosteroidien käyttö keskittyy allergia-aikoihin ja muita valmisteita – johon kuuluvat myös nenää kostuttavat valmisteet – käytetään myös yhtenä vaihtoehtona.

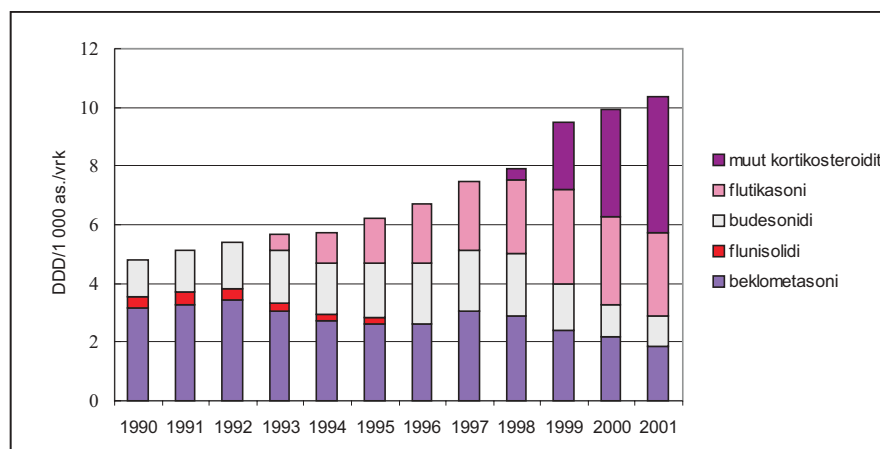
### Kirjallisuutta

Suomen Lääketilastot. Lääkelaitos ja Kansaneläkelaitos.

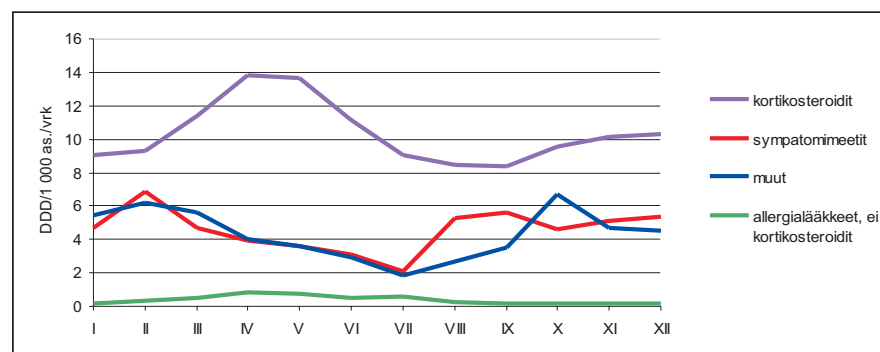
Lääkärin tietokannat (LCD). Allerginen nuha, <http://www.terveysportti.fi/duodecim/portaali>, luettu 6.2.02



Kuva 1. Nenän tukkoisuutta lievittävien paikallisvalmisteiden (ATC-luokka Ro1A) kulutus.



Kuva 2. Kortisonivalmisteiden kulutus.



Kuva 3. Nenän tukkoisuutta lievittävien paikallisvalmisteiden kulutus kuukausittain vuonna 2001.

# Hopeavesi

*Hopeavettä myydään Suomessa valvontaviranomaisten luvalla luontaistuotteena, mutta sitä markkinoidaan lain vastaisesti useiden vakavien sairauksien hoitoon keuhkokuumeesta diabetekseen. Hopeavesi, jota kutsutaan myös kolloidiseksi hopeaksi, on tislattua vettä, johon on lisätty pieniä määriä ionisoitua hopeaa tai hopeasuoloja.*

Suomessa markkinoilla on ainakin kahden eri valmistajan hopeavettä sisältäviä tuotteita ja kymmeniä muita valmisteita voi tilata Internetin kautta. Useimmat tuotteista sisältävät hopeaa 5 ppm eli noin 5 mikrogrammaa millilitrassa (0,0005 %). Tuotteita annostetaan yleensä 1–3 teelusikallista 1–3 kertaa päivässä. Tällöin päiväannos sisältää noin 25–225 mikrogrammaa hopeaa. Markkinoilla on myös valmisteita, jotka sisältävät hopeaa 30–200 ppm eli 30–200 mikrogrammaa millilitrassa (1, 2).

## Vaikutus ja teho

Hopeasuoloja on käytetty aikoinaan suun kautta mm. epilepsian ja tippurin hoidossa. Hopeanitraattia on myös käytetty vastasyntyneiden silmätippoina neonataalikonjunktiviitin ehkäisyyn. Useita hopeaveden tapaisia valmisteita oli markkinoilla 1900-luvun alkupuolella. Tällöin nämä markkinoilla olleet kolloidiset hopeavalmisteet sisälsivät 10–30 % hopeaa. Niitä käytettiin sisäisesti ja ulkoisesti erilaisten bakteeritautien hoitoon ja ehkäisyyn (3). Hopealla on todettu in vitro -tutkimuksissa vähäistä bakteereita tappavaa vaikutusta, mutta hopeavalmisteilla ei ole tehty mitään kliinisiä tutkimuksia.

Nykyään hopeaa ei käytetä lääkkeenä, koska markkinoilla on merkittävästi tehokkaampia ja turvallisempia valmisteita. Joissakin homeopaattisissa valmisteissa hopeanitraat-

tia on 1 mikrog/g ja annostusohjeen mukaisesti käytettäessä sitä saadaan vain noin 0,015 mikrog päivässä.

## Turvallisuus

Aikuinen ihminen saattaa tavallisen ravinnon ja veden mukana saada hopeaa noin 300 mikrogrammaa päivässä (3). Mm. maidossa hopeaa on noin 30–50 mikrogrammaa litrassa, ja juomaveden suurin sallittu hopeapitoisuus on 100 mikrogrammaa litrassa. Hopeasuoloista imeytyy ruoansulatuskanavassa 10–20 %, mutta hopean puoliintumisaika elimistössä on useita viikkoja.

Pitkäaikainen hopean liikasaanti aiheuttaa argyriaa, joka on palautumaton ihon ja limakalvojen hopeanharmaaksi värjäytyminen. Se aiheutuu osittain hopean kertymisestä epidermisen alle ja osittain melanosyyttien stimuloitumisesta ja pigmentaation lisääntymisestä. Argyria on erittäin ikävä kosmeettinen haitta, mutta se ei yleensä vaikuta elimistön toimintaan. Argyriaa esiintyy, kun hopeaa kertyy elimistöön keskimäärin 4 grammaa (3). Pitkäaikaisessa runsaassa käytössä hopeaa kertyy myös sisäelimiin ja se voi vaurioittaa mm. munuaisia.

Kirjallisuudessa on 2000-luvulla julkaistu joitakin tapausselostuksia, joissa hopeaveden pitkäaikainen käyttö on aiheuttanut argyriaa. 56-vuotias mies sai hopean aiheuttamia palautumattomia värimuutoksia kynsiin ja kynsinauhoihin käytetty-

ään hopeavettä (200 ppm) kolme vuotta allergian ja vilustumisoireiden hoitoon yhden teelusikallisen kolmesti päivässä (2). Hopeaveden päiväannos sisälsi 3 mg hopeaa.

## Hopeaveden hyöty-haittasuhde

Hopeavedellä ei voi parantaa, lievittää tai ehkäistä mitään sairauksia tai niiden oireita. Pitkäaikainen runsas hopeaveden käyttö voi aiheuttaa palautumattoman ihon ja limakalvojen hopeanharmaaksi värjäytymisen. Hyöty-haittasuhde on siis negatiivinen.

Yhdysvaltojen lääke- ja elintarvikevalvontaviranomainen FDA on kieltänyt hopeaveden myynnin lääkkeenä, koska sen turvallisuudesta ja lääkkeellisestä vaikutuksesta ei ole näyttöä (1). Yhdysvalloissakin, kuten Suomessa, valmisteita voi edelleen myydä elintarvikkeina, mutta niitä ei saa markkinoida sairauksien hoitoon tai ehkäisyyn.

## Kirjallisuutta

1. FDA. Final rule: Over-the-counter drug products containing colloidal silver ingredients or silver salts. Federal Register 1999; 64: 44653–44658.
2. Gulbranson SH, Hud JA, Hansen RC. Argyria following the use of dietary supplements containing colloidal silver protein. Cutis 2000; 66: 373–374, 376.
3. Fung MC, Bowen DL. Silver products for medical indications: Risk - benefit assessment. Clin Toxicol 1996; 34: 119–126.

## Haitallisia rohdoksia

Lääkelaitokselle tulee usein kysymyksiä viranomaisilta, maahan-tuojilta ja yksittäisiltä kuluttajilta ulkomailta hankittujen rohdosvalmisteiden turvallisuudesta. Perinteisiä toksisia lääkekasveja kuten aito-ukonhattua (*Aconitum napellus*), belladonnaa (*Atropa belladonna*), hullukaalia (*Hyoscyamus niger*) ja myrkkyykatkoa (*Conium maculatum*) osataan välttää. Niiden haitoista löytyy runsaasti tietoa vanhoistakin kasvilääkinnän oppaista (1). Useimmat niistä on myös mainittu Lääkelaitoksen päätöksessä lääkeluettelosta (2).

Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa saatetaan käyttää luontaistuotteiden ja rohdosvalmisteiden valmistuksessa sellaisia rohdoskasveja, joiden on todettu aiheuttavan tai ainakin vahvasti epäillään aiheuttavan syöpää tai vahingoittavan munuaisia tai maksaa. Näiden karsinogeenisten, munuais- tai maksatoksisten rohdosten haitoista löytyy vain harvoin mainintaa tavanomaisista kasvilääkintäkirjoista. Näitä rohdoksia ja niistä valmistettuja uutteita ei tule enää käyttää (taulukko 1).

Nykyään länsimaissa käytetään paljon aasialaisia rohdosvalmisteita. Eurooppaan tuodaan runsaasti etenkin kiinalaisia rohdosvalmisteita. Ne ovat yleensä yhdistelmävalmisteita, jotka sisältävät 10–30 eri rohdoskasvia. Kiinalaisten rohdostuotteiden aiheuttamien haittojen tavallinen syy on, että valmisteet sisältävät tietoisesti tai vahingossa myrkyllisiä rohdoksia. Kiinassa käytetään mm. reumatismin ja niveltulehdusten hoidossa akonitiinia sisältäviä ukonhatturohdoksia sekä astman ja krooni-

sen bronkiitin hoidossa atropiinin tavoin vaikuttavaa hulluruohorohdosta (*Datura metel*).

Aristolokkiayrttiä (*Aristolochia sp.*; kiinaksi: Mu Tong, Fang Ji) sisältävät kiinalaiset rohdosvalmisteet ovat aiheuttaneet Euroopassa useita vakavia munuaisvaurioita ja virtsaelinten pahanlaatuisia kasvaimia (3, 4, 5). Aristolokkiayrtin käyttö on kielletty useissa länsimaissa. Osa selaisista kiinalaisista rohdosvalmisteista, joiden pitäisi pakkausmerkintöjen mukaan sisältää *Akebia*- (kiinaksi: Mu tong), *Clematis*- (Mu tong) tai *Cocculus*-suvun (Fangji) kasveja tai *Stephania tetrandra* (Fangji), ovatkin analysoitaessa sisältäneet karsinogeenista aristolokkiayrttiä. Tämän sekaannusmahdollisuuden takia ei tule käyttää sellaisia kiinalaisia rohdostuotteita, jotka pakkauksen mukaan sisältävät em. rohdoksia. Näiden lisäksi seuraavat kiinalaiset rohdosnimet saattavat tarkoittaa joitakin toksisia aristolokkiasuvun kasveja: Ma Dou Ling, Tian Xian Teng ja Qing Mu Xiang (6).

Britannian lääkelaitos (Medicines Control Agency, MCA, UK) selvitti vuonna 2001 kiinalaisten rohdostuotteiden turvallisuutta (6). Selvityksen perusteella lääkeviranomaiset laativat listan Britanniaassa myytävien kiinalaisten valmisteiden sisältämistä rohdoksista, jotka saattavat olla haitallisia (taulukko 2).

Yleisesti voidaan sanoa, että Suomessa laillisesti myytävien luontais- tuotteiden ja rohdosvalmisteiden lyhytaikainen käyttö on yleensä turvallista, mikäli tuotteita käytetään pakkauksessa olevan annostusohjeen

mukaisesti. Luontaistuotteet saattavat kuitenkin aiheuttaa yllättäviä ja vakaviakin haittoja, mikäli tuotteita käytetään suurina annoksina, säännöllisesti pitkiä aikoja tai käytetään ulkomailta ostettuja tai postitse tilattuja, tuntemattomia valmisteita.

### Kirjallisuutta

1. Suomen terveyskasvit. Luonnon parantavat yrtit ja niiden salaisuudet. Oy Valitut Palat – Reader's Digest Ab. Helsinki 1982.
2. Lääkelaitoksen päätös lääkeluettelosta N:o 977/2000.
3. Nortier JL, Muniz Martinez M-C, Schmeiser HH ym. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). N Engl J Med 2000; 342: 1686–1692.
4. Vanherweghen JL, Depierreux M, Tielmans C ym. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. Lancet 1993; 341: 387–391.
5. Arlt VM, Stiborova M, Schmeisser HH. Aristolochic acid as a probable human cancer hazard in herbal remedies: a review. Mutagenesis 2002; 17: 265–277.
6. UK Medicines Control Agency:n kotisivu: [www.open.gov.uk/mca](http://www.open.gov.uk/mca)



**Taulukko 1. Esimerkkejä karsinogeenisista, munuais- tai maksatoksisista lääkekasveista.**

LÄÄKEKASVI	HAITTA	ENGLANNINKIELISIÄ NIMIÄ	LÄÄKE-LUETTELO
<b>Aristolokkia</b> <i>Aristolochia sp.</i> Kiinaksi: Mu Tong, Fang Ji	Munuaistoksinen ja karsinogeeninen.	<i>Aristolochia</i> <i>Birthwort</i> <i>Snakeroot</i> <i>Serpentaria</i>	On
<b>Chaparral eli kreosiittipensas</b> <i>Larrea tridentata</i>	Maksatoksinen.	<i>Chaparral</i> <i>Creosote bush</i>	Ei
<b>Efedra</b> <i>Ephedra sp.</i>	Todettu useita vakavia, sydämeen ja verenkiertoelimiin liittyviä haittoja, etenkin kofeiinin kanssa samanaikaisesti käytettynä.	<i>Ephedra</i> <i>Ma huang</i> <i>Herbal ecstasy</i>	On
<b>Crotalaria</b> <i>Crotalaria sp.</i>	Sisältää maksatoksisia pyrrolitsidiinialkaloideja.	<i>Crotalaria</i>	Ei
<b>Germander</b> <i>Teucrium chamaedrys</i>	Maksatoksinen.	<i>Germander</i>	Ei
<b>Heliotrooppi</b> <i>Heliotropium sp.</i>	Sisältää maksatoksisia pyrrolitsidiinialkaloideja.	<i>Heliotrope</i>	Ei
<b>Kalmojuuri</b> <i>Acorus calamus</i>	Karsinogeeninen eläimillä.	<i>Calamus</i> <i>Sweet flag</i>	On
<b>Kava</b> <i>Piper methysticum</i>	Maksatoksinen.	<i>Kava kava</i>	On
<b>Keltamo</b> <i>Chelidonium majus</i>	Maksatoksinen.	(Greater) <i>Celandine</i>	On
<b>Krappi eli värimatar</b> <i>Rubia tinctorum</i>	Karsinogeeninen eläimillä.	<i>Madder</i>	On
<b>Leskenlehti</b> <i>Tussilago farfara</i>	Sisältää pieniä määriä maksatoksisia pyrrolitsidiinialkaloideja.	<i>Coltsfoot</i>	On
<b>Pikkutalvio</b> <i>Vinca minor</i>	Verisolumuutoksia.	<i>Periwinkle</i> <i>Wintergreen</i> <i>Earlyflowering</i>	On
<b>Puolanminttu</b> <i>Mentha pulegium</i>	Sisältää maksatoksista pulegonia.	<i>Pulegium</i>	On
<b>Purasruoho eli kurkkuyrtti</b> <i>Borago officinalis</i>	Sisältää pieniä määriä maksatoksisia pyrrolitsidiinialkaloideja.	<i>Borage</i> <i>Beebread</i> <i>Burrage</i> <i>Bee plant</i>	On
<b>Rohtoraunioyrtti*</b> <i>Symphytum officinale</i> (=S. <i>consolida</i> )	Sisältää maksatoksisia pyrrolitsidiinialkaloideja.	<i>Comfrey</i>	On
<b>Ruttojuuri</b> <i>Petasites sp.</i>	Sisältää maksatoksisia pyrrolitsidiinialkaloideja.	<i>Butterbur</i> <i>Butterfly dock</i>	On
<b>Sassafras</b> <i>Sassafras albidum</i>	Sisältää maksatoksista safrolia, joka aiheuttaa eläimillä kasvaimia.	<i>Sassafras</i> <i>Ague tree</i> <i>Cinnamon wood</i> <i>Saloop</i>	On
<b>Villakko</b> <i>Senecio sp.</i>	Sisältää maksatoksisia pyrrolitsidiinialkaloideja.	<i>Liferoor</i> <i>Golden ragwort</i> <i>Golden senecio</i> <i>Squaw weed</i>	On

\* Rohtoraunioyrttiä on joskus kutsuttu myös 'mustajuureksi'. Oikea mustajuuri (*Scorzonera hispanica*) on kuitenkin toinen kasvi, jonka juurta voi turvallisesti käyttää ravintona.

**Taulukko 2. Esimerkkejä kiinalaisten tuotteiden sisältämistä haitallisista rohdoksista.**

LÄÄKEKASVI	KASVIN SISÄLTÄMIÄ AINEITA, JOILLA SAATTAA OLLA HAITALLISIA VAIKUTUKSIA	LÄÄKELUETTELO
<i>Abrus precatorius</i> , paternosterpapu	Abriini	On
<i>Acorus calamus</i> , kalmojuuri	Asaronibeeta	On
<i>Arisaema</i> sp.	Karboliinibeeta-alkaloideja, triterpeenisaponiineja	Ei
<i>Asarum</i> sp.	Aristolokkiahappo, asaronibeeta	Ei
<i>Cucurbita moschata</i>		Ei
<i>Datura metel</i> , hulluruoho	Tropaanialkaloideja	On
<i>Delphinium</i> zalil, ritarinkannukset		On
<i>Dryopteris</i> sp., alvejuuret		On
<i>Dysosma</i> sp.	Podofyllotoksiini	Ei
<i>Euphorbia</i> sp., tyräkit		On
<i>Garcinia morella</i>		Ei
<i>Grewia</i> sp.	Harmaanialkaloideja	Ei
<i>Heracleum</i> sp.		Ei
<i>Ipomoea nil</i> , ipomea	Triterpeenisaponiineja	On
<i>Phytolacca</i> sp., fytolakat		On
<i>Pinellia ternata</i>		Ei
<i>Psoralea corylifolia</i>	Psoraleeneja	Ei
<i>Rhus chinensis</i>		Ei
<i>Roandia spinosa</i>		Ei
<i>Sassafras albidum</i> , sassafras	Safroli	On
<i>Solanum</i> sp., koisot	Steroidialkaloideja	On
<i>Sophora tonkinensis</i>	Kinolitsidiinialkaloideja	Ei
<i>Stellaria dichotomae</i> , <i>Stellaria media</i>		Ei
<i>Strychnos wallichiana</i> , strykniinipuu	Strykniini	On
<i>Symphytum officinale</i> , rohtoraunioyrtti	Pyrrolitsidiinialkaloideja	On
<i>Tabernanthe iboga</i>	Iboga-alkaloideja, ibogaiini	Ei
<i>Trichosanthes</i> sp.		Ei
<i>Typhonium giganteum</i>		Ei
<i>Withania somnifera</i>		Ei

## Varoittavia esimerkkejä rohdostuotteista

Britanniassa myynnissä olevan Qiambai Biyan Pian –nimisen kiinalaisen rohdostuotteen on todettu sisältävän villakosukuun (*Senecio* sp.) kuuluvaa rohdosta. Villakko sisältää runsaasti myrkyllisiä pyrrolitsidiinialkaloideja, joiden on todettu jo 1970-luvulla aiheuttaneen ihmisillä vakavaa ns. maksan laskimotukkeumatautia. Medicines Control Agency:n kotisivu: [www.open.gov.uk/mca](http://www.open.gov.uk/mca)

Alankomaissa myytävä yrttitee on aiheuttanut vaikeaa pahoinvointia, oksentelua ja kouristuksia ainakin 60 ihmiselle. Kaupallisen teen valmistukseen on vahingossa käytetty japanilaista tähtianista (*Illicium anisatum*) tavanomaisen kiinalaisen tähtianiksen (*Illicium verum*) sijasta. Japanilaisen tähtianiksen tiedetään sisältävän anisatiini-nimistä hermomyrkkyä.

Ned Tijdschr Geneesk 2002; 146: 813 – 816.

## Ylipainehengityshoitolaitteen riskien arviointia

*Ylipainehengityshoitolaitetta (CPAP-laite) käytetään akuutissa hengitysvajauksessa ensihoidossa (ambulanssit ja ensiapupoliklinikat) sekä vuodeosastoilla. Laite on rakenteeltaan suhteellisen yksinkertainen, mutta jos sen toimintaperiaatetta ei tunneta, voi laitteen vioittuminen tai virheellinen kokoonpano aiheuttaa vakavan vaaran potilaalle.*

Lääkelaitos sai ilmoituksen terveydenhuollon yksikön vuodeosastolla tapahtuneesta potilaan menehtymiseen johtaneesta vaaratilanteesta, joka liittyi ylipainehengityshoitolaitteen käyttötilanteeseen. Tapahtumasta tehtiin turvallisuusanalyysi käytetyn ylipainehengityshoitolaitteen väärinkäytöntä koskevan riskin selvittämiseksi. Turvallisuusanalyysi perustui tapahtumapaikalla tehtyyn tapauksen rekonstruointiin, kirjallisten dokumenttien tutkimiseen ja käytetyn hoitolaitteen tekniiseen tarkastukseen. Käytettävissä olevien tietojen perusteella ei voitu varmuudella selvittää sitä, oliko kyseinen CPAP-laite koottu oikein vai väärin ennen tapahtumaa tai tapahtuman aikana.

Selvityksessä todettiin, että laitteen maahantuojan laatimissa käyttöohjeissa ja terveydenhuollon yksikön järjestämässä käyttökoulutuksessa oli puutteita. CPAP-laitteen toimintaan tutustuminen oli osittain omaehtoisuuteen perustuvaa ja työajan ulkopuolella tapahtuvaa ohjaamatonta toimintaa. Tämän lisäksi kaikkia maahantuojan terveydenhuollon yksikölle lähettämiä erillishojeita ei oltu saatettu koko hoitohenkilökunnan tietoon. Maahantuojan toimittamasta käyttöohjeesta puuttuivat kohta kohdalta etenevät CPAP-laitteen asennus- ja käyttöohjeet. Käytössä olleen happimaskin pakkauksessa oli mukana välikappale vanhemman maskimallin liittämiseksi potilasletkuun. Tämän välikap-

paleen avulla voitiin saada aikaan väärinkäytöntä virtausgeneraattoriin silloin kun bakteerisuodatinta ei käytetty.

### Vaarojen tunnistaminen ja riskien analysointi

Lääkelaitos halusi edelleen selvittää kyseisen CPAP-laitteen käytön yleisyyttä sairaaloissa ja terveyskeskuksissa sekä saada tietoa laitteen käytökokemuksia. Erityisesti haluttiin tietoa tunnistetuista vaaratilanteista ja niiden käsittelystä, laitteiden käyttötilanteista hoitoyksiköissä ja kotona, laitteisiin liittyviin mahdollisiin riskeihin varautumisesta sekä laitteiden toimittajien järjestämästä koulutuksesta ja opastuksesta. Selvitystyön teki Tampereen teknillisen korkeakoulun turvallisuustekniikan laitos. Tehtävä toteutettiin haastattelemalla kolmen sairaalan ja kahden terveyskeskuksen CPAP-laitetta käyttäviä henkilöitä. Haastatteluja täydennettiin 25:llä eri puolilla maata sijaitsevaan terveydenhuollon yksikköön tehdyllä puhelinkyselyllä (vastaukset 17 yksiköstä).

### Laitteiden käytön yleisyys ja laitemallit

Sairaloissa ja isoissa terveyskeskuksissa oli vähintään yksi CPAP-laite. Mallit olivat joko uusia ja/tai vanhoja. Pienissä terveyskeskuksissa oli käytössä yleensä vain yksi laite. Laite oli usein yhteinen ambulanssin

kanssa ja sen sijoituspaikka oli joko ambulanssi tai terveyskeskus. Suurissa tai etäällä sijaitsevista terveyskeskuksissa oli omat laitteensa sekä ambulanssissa että terveyskeskuksessa.

Vanha läpällinen maskimalli oli käytössä yhdeksässä ja uusi malli seitsemässä terveydenhuollon yksikössä. Neljässä yksikössä oli sekä uusi että vanha malli. Kahdessa tapauksessa vastaaja ei tunnistanut mallia.

### CPAP-järjestelmän kokoonpano

CPAP-laite oli 16:ssa paikassa täysin koottuna joko valmiiksi kytkettynä tai vaati ainoastaan virtausgeneraattorin liittämisen seinään. Neljässä paikassa laitteesta puuttui ainoastaan *peep*-venttiili, joka valittiin vasta hoidettavan potilaan mukaan. Ainoastaan kahdessa paikassa laite oli kokoamatta; osat olivat irrallaan samassa laukussa.

Lähes kaikissa paikoissa bakteerisuodatin oli aina käytössä ja yhdessä satunnaisesti. Neljässä paikassa suodatinta ei käytetty ollenkaan. Yhdessä terveyskeskuksessa oli esiintynyt yhteensopivuusongelmia letkujen kiinnittämisessä. Myös maskimallin vaihtuminen aiheutti siellä tiettyä epävarmuutta.

### Käyttöohjeet

CPAP-laitteen käyttöohjeet löytyivät vastaajien mukaan lähes kaikista

terveyskeskuksista ja sairaaloista. Kolmessa paikassa (ambulanssit) niitä ei vastaajien mukaan ollut, eikä niitä vastaajien mukaan myöskään tarvittu, koska laitteen käyttö hallittiin hyvin. Yhdessä terveyskeskuksessa ei käyttöohjetta myöskään vastaajien mukaan tarvita laitteen päivittäisen käytön vuoksi. Kahdessa terveyskeskuksessa ei ollut tietoa ohjeista. Kuudessa terveyskeskuksessa oli käytössä pelkästään valmistajan ohje, jota pidettiin riittävänä. Kymmenessä terveydenhuollon yksikössä oli tehty omat ohjeet selkeyttämään valmistajan ohjeita.

Valmistajien käyttöohjeita pidettiin liian monimutkaisina, pitkinä ja perusteellisina. Yleisesti käyttöohjeisiin kaivattiin lisäksi lyhyttä ja selkeää suomenkielistä pikaohjetta. Vastaajien arvion mukaan käyttäjillä oli selkeä kuva laitteen toiminnasta, jota turvallinen käyttö edellyttää.

### **Käyttökerrat, käyttäjä ja käyttökoulutus**

CPAP-laite oli sairaaloissa ja suurissa terveyskeskuksissa päivittäisessä käytössä. Pienissä terveyskeskuksissa laitetta käytettiin keskimäärin kerran kuussa, vaikka eräissä arvion mukaan korkeintaan kerran vuodessa. Yleisenä käytäntönä on, että hoitajat toimivat laitteen käyttäjinä lääkärin määräyksestä. Ambulansseissa on kuljettajien itse päättävä laitteiden käytöstä. Yhdessä terveyskeskuksessa on annettu hoitajien päättää käytöstä, koska siellä on katsottu hoitajilla olevan riittävästi kokemusta määrittellä CPAP-hoidon tarve. Lääkäri käy kuitenkin katsomassa hoidettavaa potilasta ja hyväksyy hoidon, mutta ei osallistu itse hoitoon.

Laitteen toimittajan antama koulutus koettiin neljässä haastattelupaikassa hyvin myönteisenä. Yksi yritys on antanut koulutusta henkilökohtaisesti ja se on ollut riittävän yksityiskohtaista. Tarvittaessa on saatu myös lisäkoulutusta. Myös muiden laitetoimittajien koulutukseen oltiin tyytyväisiä. Suurissa yksiköissä laitteiden käytön opastus jäi koulutukseen osallistuneiden vastuulle, koska työstä ei voida kaikkia irrottaa. Kuudessa terveydenhuollon yksikössä arvioitiin laitetoimittajan

koulutuksen saadun jo kauan sitten. Toisaalta usea vastaaja oli työskennellyt vasta vähän aikaa yksikössä, joten heillä ei ollut varmaa tietoa tästä asiasta. Yleensä laitetoinittajien koulutusta pidettiin riittävänä ja hyvänä, mutta täydennyskoulutusta kaivattiin selvästi.

Yhdessä haastattelussa yksikössä oltiin kehittämässä uusien työntekijöiden opastukseen ja perehdyttämiseen liittyviä asioita, koska niiden seurannassa oli kirjavuutta. Tavoitteena oli tehokas perehdyttämismalli ja järjestelmällinen seurantarekisteri. Lisäksi yksikössä oli kiinnitetty huomiota käyttöohjeiden päivittämiseen. Kahdessa terveyskeskuksessa järjestettiin säännöllisesti laitteiden käyttöön liittyvää kertausta. Koulutuksen kehittäminen oli valmisteilla kahdessa paikassa. Vastaajien arvion mukaan laitteen toimittaja koulutti henkilökunnan, kun uusi laite saatiin käyttöön. Tämän jälkeen lisäkoulutuksen hankkiminen on jokaisen yksikön oman aktiivisuuden varassa. Pienillä paikkakunnilla ja varsinkin Pohjois-Suomessa toivottiin laitetoinittajilta kiinteämpää yhteydenpitoa. Lisäkoulutus katsottiin tarpeelliseksi koko terveydenhuoltoketjulle ainakin oleellisista asioista, koska juuri tietämättömyydestä johtuen voi tapahtua hoitovirheitä.

### **Laitteen toimivuuden varmistaminen**

CPAP-laitteen toimivuus varmistettiin tarkkailemalla potilaan tilaa sekä seuraamalla läppien liikettä vanhassa maskimallissa; uudemmassa maskimallissa käytäntö vaihteli. Useimmat mainitsivat seuraavansa ilmavirtausta esimerkiksi kädellä tunnustelemalla ja samalla varmistavansa maskin tiiviiden. Kolmessa paikassa mainittiin myös happisaturation mittausta ja virtausmittausta. Suuremmissa sairaaloissa oma laitehuoltoyksikkö huolehtii laitteiden säännöllisestä huollosta ja kirjaa ylös laitteiden käyttötunnit.

### **Poikkeavat tapahtumat ja niiden käsittely**

Haastelluista yksiköistä vain yhden sairaalan ensiavussa käsitellään läheltä piti -tapaukset. Muissa haas-

telluissa yksiköissä ei ollut toimivaa poikkeamien raportointijärjestelmää. Turvallisuutta heikentävänä tekijänä mainittiin henkilökunnan ajoittainen vähyys.

Selvityksen kohteena olleessa CPAP-laitteessa ei oltu havaittu varsinaisia toiminnallisia ongelmia. Ainoastaan maskin malli aiheutti joskus pientä epämukavuutta potilaalle. Väärinkytkeä ei ole tapahtunut missään vastaajien mukaan eikä sellaista mahdollisuutta ole voitu edes kuvitella. Yleisesti tuotiin esille, että väärinkytkeämahdollisuuden ehkäisemiseksi laitteiden liittimet olisi suunniteltava yksilöllisiksi, ts. ainoastaan kappale ja sen vastinkappale sopisivat yhteen (hyvän suunnittelun keskeinen kriteeri). Laitteiden kokoamisesta toivottiin kuvallisia ohjeita.

Kolmella paikkakunnalla moitittiin valmistajaa tiedotuksen puuttumisesta maskimallin vaihtumisen yhteydessä. Läpätön maskimalli aiheutti tietämättömyydestä johtuen aluksi ongelmia ja epätietoisuutta. Läppien puuttumisen vuoksi oletettiin maskin olevan rikkiäinen. Maskimallia kritisoitiin, koska se ei sovi kaikkien kasvoille. Lisäksi maski on aiheuttanut useille potilaille painaumuksia ja haavaumia, joten osassa paikoista käytettiin ylimääräisiä pehmusteita. Maskin tiiviiksi saamisessa on ollut ongelmia, varsinkin hampaattomilla vanhuksilla. Myös laitteen kokoamista pidettiin vaikeana. Ambulanssin kuljettajien mukaan potilasletku oli liian lyhyt sekä maskin remmien pysyvyys potilaan päässä on jouduttu varmistamaan erillisellä liinalla.

### **Päätelmiä**

Lähes kaikissa terveyskeskuksissa ja sairaaloissa on ylipainehengityshoitoa ns. CPAP-järjestelmä ja suurissa yksiköissä on useampia kappaleita kyseistä laitetta. CPAP-laite kuuluu yleensä myös ambulanssin varustukseen.

CPAP-laitteiden käyttötilanteissa ei ole haastattelujen perusteella esiintynyt toimintahäiriöitä eikä väärinkytkeäjä. Kyseisen laitteen väärinkokoamista ei edes ymmärretty, sillä viimeistään ohjeista asian pitäisi selvitä. Tätä järjestelmää ei selaisenaan käytetä kotihoidossa, jo-

ten väärinkäytöntä ei ole siellä mahdollista. Yleisesti terveyskeskuksissa oleviin laitteisiin ei henkilöstön mukaan liity mahdollisia riskejä, mistä syystä varautuminen niihin on hyvin toissijaista.

Poikkeavien tilanteiden raportointi on hyvin harvinaista ainakin läheltä piti -tilanteiden osalta kuten myös tapahtuneen virheellisen toiminnan. Vaikka potilasturvallisuus nähdään hyvin tärkeänä, niin turvallisuuskulttuuri ei ole kehittynyt siinä mielessä, että poikkeamat ja virheet nähtäisiin oppimisen tärkeinä välineinä. Poikkeaman syynä voidaan helposti pitää hoidosta vastaavan henkilön toimintaa.

Sairaalaympäristö on sangen monimuotoinen teknisten laitteiden ja hierarkkisen järjestelmän vuoksi, jolloin poikkeamien syitä ja seurauksia on vaikea eritellä. Sen tähden virhetä ei voida pitää yksilön syynä missään oloissa vaan sen voidaan katsoa olevan yhteisölähtöinen. Tämän vuoksi terveyskeskuksissa ja sairaaloissa on pyrittävä lisäämään keskeisiä turvallisuuskulttuurin elementtejä.

Terveydenhuollon yksiköiden järjestämisessä perehdyttämisessä ja koulutuksessa on erilaisia käytäntöjä. Perehdyttäminen on kyllä kokeneiden työntekijöiden vastuulla, mutta selkeät menettelytavat olisi luotava. Laitetoimittajien järjestämä koulutus ja opastus on hyvin järjestetty, vaikkakin kertaus- ja/tai täydennyskoulutukselle on lisätarvetta. Toisaalta laitteiden käyttöohjeiden vaikeaselkoisuus ja monimuotoisuus lisäävät jatkuvan opastuksen ja koulutuksen tarvetta, koska potilasturvallisuuden kannalta vaativissa tehtävissä halutaan varmistaa oma osaaminen suuren vastuun vuoksi.

#### Kirjallisuutta

CPAP-laitteen käyttöselvitys terveyskeskuksissa ja sairaaloissa, Pertti Palukka, TTKK Turvallisuustekniikan laitos, 2002.

Hengityshoitolaitteiden turvallinen käyttö, Petri Pommelin, TABU 5/2001.

Ilmoitetut vaaratilanteet vuonna 2001, Harri Sievänen, TABU 2/2002.

Sosiaali- ja terveysministeriö on 23.7.2002 nimennyt **Valtion Teknillisen Tutkimuslaitoksen** (VTT Tuotteet ja tuotanto) vaatimuksenmukaisuuden arviointilaitokseksi eli ilmoite-  
tuksi laitokseksi toimialanaan *in vitro* -diagnostiikkadirektiivin (98/79/EY) liitteen 2 laitteet (mm. veriryhmä- ja hepatiittivirustestit) ja maallikkojen itse suorittamaan testaukseen tarkoitettut laitteet eli ns. kotitestit.

Nimeämisen jälkeen ilmoitetun laitoksen toiminnan valvonta kuuluu Lääkelaitoksen terveydenhuollon laitteet ja tarvikkeet -yksikölle.

Lisätietoja ilmoitetun laitoksen toiminnasta: Kaarle Kylmälä, VTT Automaatio ([www.vtt.fi](http://www.vtt.fi)) ja ilmoitetun laitoksen valvonnasta IVD-alueella: Jarkko Ihalainen, Lääkelaitos ([www.nam.fi](http://www.nam.fi))

## Uusia laatuohjeita tullut voimaan

Euroopan lääkearviointiviraston lääkevalmistekomitea on hyväksynyt yhden uuden ja kaksi uudistettua laatuohjetta saatettavaksi voimaan 1.8.2002 lukien.

Uudistettu vaikuttavien aineiden epäpuhtauksia koskeva ICH-ohje (Q3A) *Note for Guidance on Impurities Testing: Impurities in New Drug Substances* (CPMP/ICH/2737/99) korvaa aikaisemmin voimassa olleen ohjeen (CPMP/ICH/142/95). Konkreettisin ohjeeseen tehty muutos koskee epäpuhtauksien ilmoittamista. Epäpuhtaudet, joiden määrä on alle 1,0 %, ilmoitetaan uudistetun ohjeen mukaan kahden desimaalin tarkkuudella (esim. 0,06 % tai 0,13 %). Epäpuhtaudet, joiden määrä on yli 1,0 %, ilmoitetaan kuitenkin entisen käytännön mukaisesti yhden desimaalin tarkkuudella (esim. 1,3 %). Desimaaliluvut pyöristetään perinteisten pyöristämissääntöjen mukaisesti. Muutoksen seurauksena mm. epäpuhtauksien prosentuaalinen kvalifointiraja on entisen 0,1 %:n sijasta 0,15 %.

Supistettuja säilyvyystutkimuksia koskeva ICH-ohje (Q1D) *Note for Guidance on Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products*, (CPMP/ICH/4104/00) korvaa aikaisemmin vain EU:ssa voimassa olleen ohjeen (CPMP/QWP/157/96). Asiasisällöltään ohjeet vastaavat toisiaan, joten uuden ICH-ohjeen voimaantulo ei käytännössä aiheuta muutoksia toimintaan.

Kolmas elokuun alussa voimaan tullut ohje käsittelee lääkkeellisten kaasujen myyntilupahakemukseen liitettävää farmaseuttista dokumentaatiota (*Note for Guidance on Medicinal Gases: Pharmaceutical Documentation*, CPMP/QWP/1719/00). Ohjetta käytetään silloin, kun lääkkeelliselle kaasulle haetaan myyntilupaa lääkkeenä.

Liisa Turakka